CORONAVÍRUS
COVID-19

Dexametasona para tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021

Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES

Dexametasona para tratamento de pacientes com COVID-19

Resumo Executivo

Tecnologia: Dexametasona

Indicação na bula: Tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteróides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos.

Pergunta: Dexametasona é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19?

Evidências e discussão: Os corticosteróides exercem sua atividade anti-inflamatória e imunossupressora interferindo em diferentes etapas da regulação do sistema imune. Por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, os corticosteroides foram prescritos para pacientes infectados, com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com condição pulmonar grave, com o objetivo de reduzir o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, o edema pulmonar, e o dano alveolar; melhorando, consequentemente, a hipóxia e reduzindo o risco de falência respiratória.

Para a COVID-19, resultados do Ensaio Clínico Randomizado (ECR) RECOVERY demonstraram que pacientes hospitalizados tratados com dexametasona apresentaram benefício em relação à mortalidade em 28 dias, quando comparados aos pacientes em tratamento convencional. No entanto, tal benefício foi observado apenas no grupo que recebeu suporte de oxigênio ou ventilação mecânica invasiva, não sendo observada diferença entre o tratamento com dexametasona e entre os que não a receberam (29,3% usaram dexametasona e morreram, em comparação com 41,4% que receberam tratamento convencional). Além disso, o risco de progressão para ventilação mecânica invasiva foi menor no grupo dexametasona do que no grupo tratamento convencional nos pacientes que não estavam em uso de ventilação mecânica invasiva.

Além do estudo RECOVERY, foi recuperado um ECR com pacientes com COVID-19 que desenvolveram a síndrome do desconforto respiratório agudo, leve a moderado. Os pacientes em uso de dexametasona tiveram uma duração de estadia no hospital de 11 *versus* 6 dias no grupo controle. Sendo a duração mediana de internação em UTI de sete dias no grupo dexametasona e três dias no grupo controle. Ao final do estudo, 16 (64%) pacientes do grupo dexametasona e 15 (60%) no grupo controle morreram. Vinte três (92%) pacientes do grupo dexametasona e 24 (96%) no grupo controle precisaram de ventilação não invasiva sendo que, desses, 13

(52%) pacientes do grupo dexametasona e 11 (44%) do grupo controle precisaram de ventilação mecânica invasiva. Também foi recuperado um ECR realizado no Brasil, visando avaliar o uso de dexametasona intravenosa e o número de dias sem ventilação nos pacientes com COVID-19 e SRAG moderada a grave. Embora o estudo tenha sido interrompido logo após a publicação de um estudo relacionado, o desfecho de mortalidade em 28 dias não apresentou diferença estatisticamente significativa. Além disso, os pacientes do grupo tratamento tiveram uma média de 6,6 dias sem ventilação *versus* 4,0 dias no grupo controle e não houve diferença significativa nos desfechos secundários de mortalidade por todas as causas em 28 dias, dias fora da unidade de terapia intensiva (UTI) durante os primeiros 28 dias, duração da ventilação mecânica em 28 dias ou a escala ordinal de seis pontos em 15 dias.

Um estudo observacional multicêntrico avaliou 171 pacientes hospitalizados com COVID-19 recebendo dexametasona e 12.039 pacientes que não receberam dexametasona. No estudo, 63 (36,8%) dos pacientes hospitalizados precisaram de suporte respiratório, enquanto, 1.129 (9,4%) dos pacientes que não receberam dexametasona precisaram de suporte respiratório. Dentre os pacientes que precisaram de suporte respiratório para o desfecho mortalidade, os autores encontraram associação significativa entre o uso da dexametasona e a redução da mortalidade em duas análises realizadas - tanto não ajustada (HR 0,40; IC 95% 0,18 a 0,87; p= 0,021) quanto na análise de regressão multivariável de Cox primária (HR 0,46; IC 95% 0,22 a 0,96; p= 0,039) - embora, na análise de sensibilidade, o modelo de regressão de Cox univariado na amostra analítica combinada não tenha apresentado significância estatística.

Dentre os pacientes sem necessidade de suporte respiratório, não foi observada associação entre o uso da dexametasona e o evento de morte em nenhuma das análises realizadas (análise não ajustada: HR 0,73; IC 95% 0,42 a 1,26; p= 0,253 e análise de regressão multivariável de Cox primária: HR 0,59; IC 95% 0,30 a 1,16; p= 0,126). Uma das conclusões do estudo foi que uma dose cumulativa de dexametasona entre 60 e 150 mg, para os pacientes que necessitaram de suporte respiratório, estaria significativamente associada à redução da mortalidade. Já para os pacientes que não precisaram de suporte respiratório, não foi observada associação significativa entre a dose cumulativa de dexametasona e o desfecho de interesse. Em relação aos pacientes com obesidade que não necessitaram de suporte respiratório, de acordo com os autores, o uso de dexametasona foi significativamente associado ao aumento da mortalidade em comparação com pacientes obesos sem dexametasona (HR 3,90; IC de 95%, 1,13 a 13,44; p= 0,031). No entanto, foi destacado que nenhum dos 16 pacientes com obesidade que receberam uma dose cumulativa de 60-150 mg de dexametasona morreu.

Com relação à qualidade dos estudos, os ECR incluídos apresentaram baixo risco de viés e o estudo observacional foi avaliado como de alta qualidade metodológica.

A Organização Mundial da Saúde recomendou o uso de corticosteroides sistêmicos (6 mg de dexametasona por via oral ou intravenosa diariamente ou 50 mg de hidrocortisona por via intravenosa a cada 8 horas) por sete ou

dez dias, para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave e criticamente doentes. Ademais, não recomenda o uso de corticosteróides no tratamento de pacientes com COVID-19 não graves. Da mesma maneira o *National Health Service, National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Scottish Government*, a partir das recomendações da OMS, passaram a recomendar o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 grave e crítica.

Conclusão: Estudos demonstraram benefício no tratamento de pacientes graves na redução da mortalidade, na dose recomendada pela OMS (6 mg de dexametasona por dia). Uma maior diferença na mortalidade ainda foi observada nos pacientes recebendo suporte ventilatório, principalmente naqueles recebendo ventilação mecânica invasiva. Embora os ECR conduzidos por Jamaati et al (2021) e Tomazini et al (2020) também tenham avaliado pacientes hospitalizados, estes não encontraram diferença entre o grupo usando dexametasona e o controle. Ambos os estudos empregaram doses maiores que as recomendadas, atualmente, o que ficou evidenciado pelo estudo de Hoertel et al. (2021), o qual avaliou todas as doses cumulativas usadas pelos pacientes, encontrando que a dose cumulativa de 60 a 150 mg em pacientes que precisaram de suporte respiratório estava associada à redução da mortalidade. Além disso, o estudo de Jamaati et al (2020) incluiu pacientes com SRAG leve, grupo no qual os estudos não observaram diferenças significativas entre aqueles usando dexametasona e o controle.

Os resultados dos estudos e recomendações encontrados sobre o uso de dexametasona sugerem haver benefício em pacientes com COVID-19 grave, principalmente nos casos em que há necessidade de suporte respiratório, na dose de 6 mg por dia.

SUMÁRIO

1. Contexto

Coronaviroses

Os coronavírus consistem em uma grande família de vírus conhecidos por causarem doenças do trato respiratório superior leves a moderadas, como o resfriado comum.[1,2] Foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos em 1965. São denominados coronavírus por sua aparência, similar a uma coroa.[3] Nas últimas décadas, no entanto, novas espécies de coronavírus, emergentes de animais - evento chamado de transbordamento - infectaram humanos, causando doenças graves e levando milhares à morte.[2] Foram os casos do SARS-CoV, causador da síndrome respiratória aguda grave (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome* - SARS), em 2002, e do MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (do inglês *Middle East Respiratory Syndrome* - MERS), em 2012.[1,3–5] SARS e MERS contaram mais de 10.000 casos nas últimas duas décadas, com taxas de mortalidade de 10% e 37%, respectivamente.[6] O SARS-CoV-2 é a sétima espécie conhecida dos coronavírus que causam infecções em humanos.[1] A COVID-19, mais recente doença causada pelo SARS-CoV-2, teve seus primeiros casos reportados em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China.[5] A condição foi classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e conta com mais de 120 milhões de casos no mundo até 23 de março de 2021, e uma taxa de mortalidade variando de 0,5% a 9%.[7,8]

COVID-19

Os sintomas de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variam de sintomas brandos a insuficiência respiratória grave com insuficiência múltipla de órgãos. De acordo com a literatura, os pacientes podem ser classificados em assintomáticos, com sintomas brandos, moderados, grave e críticos (Quadro 1).[9]

Quadro 1. Classificação de pacientes com COVID-19.

Assintomáticos	Teste de ácido nucleico COVID positivo. Sem sintomas e sinais clínicos, imagem do tórax é normal
Brandos	Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior (febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, espirros) ou sintomas digestivos (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
Moderados	Pneumonia (febre frequente, tosse) sem hipoxemia óbvia, TC de tórax com lesões.
Graves	Pneumonia com hipoxemia (SpO2 <92%)
Críticos	SRAG. Pode ter choque, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação e lesão renal aguda.

Fonte: tradução livre de Yuki et al., 2020; TC: Tomografia Computadorizada; SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Síndrome Respiratória e inflamação

Suspeita-se que o SARS-CoV-2, assim como SARS-CoV e MERS-CoV, suprima as respostas antivirais do interferon-gama (IFN-γ) no estágio inicial da infecção, levando a uma replicação viral não controlada. Esse

mecanismo leva a um influxo de neutrófilos e monócitos/macrófagos, resultando na hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias que podem danificar o tecido pulmonar, causando pneumonia e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).[10,11] Pacientes com COVID-19 mostraram taxas elevadas de leucócitos, achados respiratórios anormais e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no plasma.[1]

2. Descrição da tecnologia

1-Nome da tecnologia: Dexametasona

2-Princípio ativo: Dexametasona

3-Registro na ANVISA:

☐ Sim, para esta indicação.

☐ Sim, para outra indicação. Citar: Tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos. Indicações específicas incluem alergopatias, doenças reumáticas, dermatopatias, oftalmopatias, endocrinopatias, pneumopatias, hemopatias, doenças neoplásicas, estados edematosos, edema cerebral, doenças gastrointestinais, meningite, triquinose, prova diagnóstica da hiperfunção da adrenocortical.

☐ Não.

A dexametasona foi desenvolvida em 1957[12] e recebeu seu primeiro registro na agência americana *Food and Drug Administration* em 1958.[13] No Brasil, segundo registros disponíveis no site da Anvisa, a primeira publicação de bula da dexametasona data do ano de 1976.[14]

3. Mecanismo de ação

Corticoides

Os medicamentos corticosteróides são os derivados sintéticos dos hormônios esteróides, produzidos pelas glândulas adrenais. Duas principais classes de corticosteróides, os glicocorticóides e os mineralocorticóides, estão envolvidas em uma ampla variedade de processos fisiológicos, sendo os glicocorticóides principalmente relacionados a aspectos de resposta imune e regulação da inflamação.[15] A partir da década de 50, diferentes características estruturais essenciais para as atividades biológicas dos esteróides naturais foram elucidadas. O cortisol, principal glicocorticóide endógeno, apresenta em sua estrutura química com três ciclo-hexanos e um anel pentano.[16] A partir dessa estrutura base, então, vários análogos do cortisol foram sintetizados; e a posição da modificação química determinou o nível de atividade

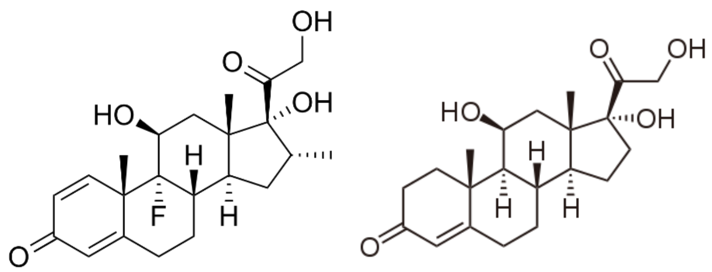
glicocorticoide/mineralocorticoide.[17] Por exemplo, a cortisona é derivada do cortisol por substituição de uma hidroxila por uma carbonila no carbono 11; ao passo que a adição de uma ligação dupla entre os carbonos 1 e 2 da molécula de cortisol resulta na prednisolona, que por sua vez é transformada em metilprednisolona por metilação no carbono da posição 6.[16]

Os corticosteróides exercem sua atividade anti-inflamatória e imunossupressora interferindo em diferentes etapas da regulação do sistema imune, sendo sua atividade predominantemente direcionada à imunidade celular.[18] Acredita-se que os corticosteróides se ligam aos receptores glicocorticóides distribuídos em todo o corpo humano, inibindo a apresentação de antígenos, a produção de citocinas e a proliferação de linfócitos.[18] A atividade anti-inflamatória dos corticosteróides é multifatorial, resultando ao final do processo em inibição da síntese de prostaglandinas e das ciclooxigenases 1 e 2, potencializando portanto o efeito anti-inflamatório.[18,19]

Dexametasona

A dexametasona é um corticosteróide sintético fluoretado amplamente utilizado para tratar diferentes condições clínicas, como doenças reumáticas, endócrinas, dermatológicas, oftálmicas, gastrointestinais, respiratórias, dentre outras.[15] A molécula da dexametasona foi desenvolvida em 1957[12] e apresenta semelhanças com a estrutura da hidrocortisona e da prednisolona, análogas do hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais, o *Cortisol* (Figura 1). A dexametasona tem ação quase puramente glicocorticoide, com maior ação anti-inflamatória, quando comparada aos demais derivados de cortisol, e também maior tempo de meia-vida.[15]

Figura 1. Dexametasona e Cortisol, respectivamente.



Corticoides e coronaviroses

Na literatura, os relatos sobre o uso de corticosteróides no contexto de infecções graves por coronavírus são diversos e controversos. Por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias, os corticosteroides foram prescritos para pacientes infectados, com SRAG com condição pulmonar grave, com o objetivo de reduzir o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, o edema pulmonar, e o dano alveolar; melhorando, consequentemente, a hipóxia e reduzindo o risco de falência respiratória.[12,20] Nesse cenário,

entretanto, a literatura indica que em pacientes com doença grave, o uso de corticosteróides parece retardar o tempo de decaimento da carga viral de pacientes com SARS-CoV ou MERS e não parece ter efeito sobre a mortalidade em pacientes que foram infectados por MERS.[21,22] Com relação à hospitalização, as evidências indicam que o uso dos corticosteróides poderia aumentar o tempo de hospitalização em indivíduos infectados, e não teria resultado na necessidade de ventilação invasiva.[22] Destaca-se, ainda que variação importante no regime de tratamento - diferentes doses, posologias, tempos de tratamento e vias de administração - faz com que as evidências apresentadas sejam difíceis de serem agrupadas e muitas vezes inconclusivas.[23]

4. Evidências científicas

Pergunta de pesquisa: Dexametasona é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19?
A pergunta de pesquisa desta síntese de evidências foi estruturada no formato PICO, conforme apresentada no quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada utilizada para elaboração da síntese de evidência.

P	**População**	Pacientes com COVID-19
I	**Intervenção**	Dexametasona
C	**Comparação**	Tratamento padrão, placebo
O	***Outcomes* (Desfechos)**	Mortalidade, necessidade de suporte ventilatório, duração do suporte ventilatório, tempo de internação, tempo até a alta hospitalar.

Seleção das evidências

A busca de evidências foi realizada no dia 19 de março de 2021, nas bases de dados MEDLINE via PubMed, *The Cochrane Library* e Embase. Esta foi complementada por uma busca nas bases de *pre-print* BioRxiv/MedRxiv. Os termos e resultados da busca encontram-se no Apêndice A. Foram recuperados 2.007 títulos, sendo incluídos quatro estudos que avaliaram a eficácia, efetividade e segurança do uso de dexametasona em comparação ao placebo ou tratamento padrão em pacientes com COVID-19. Dos quatro, três consistem em relatos de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e um estudo observacional (Quadro 3).

Quadro 3. Estudos incluídos.

Autor		Desenho do estudo	Ano
1	*The RECOVERY Collaborative Group*	Ensaio Clínico Randomizado	2021
2	Jamaati et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2021
3	Tomazini et al.	Ensaio Clínico Randomizado	2020
4	Hoertel et al.	Estudo observacional	2021

Estudos experimentais

***The RECOVERY Collaborative Group* (2021)**[24]

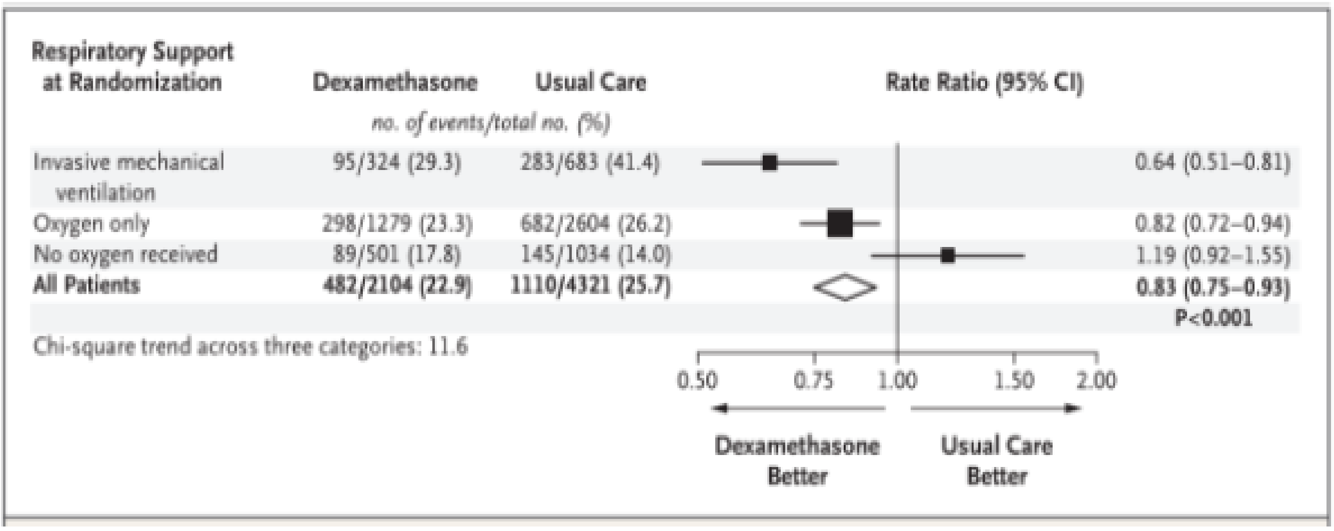
O estudo RECOVERY é um ECR estabelecido para testar uma variedade de potenciais tratamentos para pacientes hospitalizados com COVID-19. Foram elegíveis pacientes hospitalizados, desde que houvesse suspeita clínica ou confirmação por achados laboratoriais de infecção por SARS-CoV-2 e nenhum histórico que pudesse, de acordo com o clínico responsável, colocar os pacientes em risco. O recrutamento inicialmente limitou-se a pacientes com pelo menos 18 anos de idade, entretanto este requisito foi modificado a partir de maio de 2020. Mulheres grávidas ou lactentes também passaram a ser elegíveis. Os pacientes elegíveis e que consentiram em participar foram designados em uma proporção de 2:1 para receber apenas o tratamento padrão ou o **tratamento padrão com adição de dexametasona intravenosa (na dose de 6 mg uma vez ao dia) durante 10 dias** ou até a alta hospitalar (se ocorresse antes dos 10 dias) ou para receber um dos outros tratamentos que também estavam sendo avaliados pelo ECR. Um formulário de acompanhamento deveria ser preenchido pela equipe local do estudo quando cada paciente recebesse alta ou morresse ou 28 dias após a randomização - o que ocorresse primeiro. O desfecho primário avaliado foram as causas de mortalidade dentro de 28 dias após a randomização. Como desfechos secundários, avaliou-se o tempo até a alta hospitalar e, dentre os pacientes não recebendo ventilação mecânica invasiva no momento da randomização, o recebimento de ventilação mecânica invasiva (incluindo oxigenação por membrana extracorpórea) ou morte.

De 11.303 pacientes que foram randomizados de 19 de março a 8 de junho de 2020, 9.355 (83%) foram elegíveis para receber dexametasona. Desses, 6.425 foram randomizados, para receber dexametasona (2.104 pacientes) ou tratamento padrão sozinho (4.321 pacientes). A idade média dos participantes foi de 66,1 (DP 15,7) anos, 36% eram do sexo feminino e 18% eram pretos, asiáticos ou de um grupo étnico minoritário 24% dos pacientes tinham histórico de diabetes, 27% de doença do coração, 21% de doença pulmonar crônica e 56% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade registrada. Nesta análise, 89% dos pacientes tinham confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2. No momento da randomização, 16% estavam recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea, 60% estavam recebendo apenas

oxigênio (com ou sem ventilação não-invasiva). Dos pacientes recebendo dexametasona, 95% receberam pelo menos uma dose de glicocorticóide, e a mediana de duração do tratamento foi de sete dias (IQR 3 a 10). No grupo de tratamento convencional, 8% dos pacientes receberam um glicocorticoide como parte do seu tratamento clínico. O uso de azitromicina ou outro macrolídeo foi similar no grupo recebendo dexametasona ou apenas o tratamento padrão (24% *versus* 26%) e 0 a 3% dos pacientes receberam Hidroxicloroquina, Lopinavir/Ritonavir ou antagonistas da interleucina-6 durante o acompanhamento. Após o Remdesivir se tornar disponível no Reino Unido (em 26 de maio de 2020), o medicamento foi administrado em três pacientes antes da randomização e em dois pacientes durante o período de acompanhamento.

No desfecho primário mortalidade em 28 dias, esta foi significativamente menor no grupo dexametasona do que no tratamento padrão. Foram à óbito 22,9% dos pacientes recebendo dexametasona e 25,7% dos recebendo apenas o tratamento convencional (*rate ratio* 0,83, IC 95% 0,75 - 0,93; p< 0,001). Em uma análise pré-especificada, de acordo com o nível de suporte respiratório recebido pelo paciente, aqueles em ventilação mecânica invasiva do grupo usando dexametasona tiveram menor incidência de mortes em relação ao grupo recebendo apenas tratamento padrão (29,3% usaram dexametasona e morreram, em comparação com 41,4% que receberam tratamento suporte padrão; *rate ratio* 0,64; IC95% 0,51 a 0,81). Entre os pacientes que receberam apenas oxigênio, 23,3% que tomaram dexametasona morreram, em comparação com 26,2% que receberam tratamento padrão (*rate ratio* 0,82; IC95% 0,72 a 0,94). No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes que não receberam oxigênio (*rate ratio* 1,19; IC95% 0,92 - 1,55) (Figura 2). Os resultados foram similares em uma análise exploratória *post-hoc* restrita a 5.744 (89,4%) pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2.

Figura 2. Mortalidade em 28 dias nos subgrupos de pacientes**.**



Fonte: RECOVERY, 2021.

Os pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva no momento da randomização eram, em média, 10 anos mais jovens que aqueles que não recebiam suporte e tinham um histórico de sintomas antes

da randomização por uma média de sete dias a mais. As reduções absolutas ajustadas por idade na mortalidade em 28 dias associadas ao uso de dexametasona foram de 12,3 pontos percentuais (IC 95% 6,2 a 17,6) entre os pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva e de 4,2 pontos percentuais (IC 95% 1,4 a 6,7) entre aqueles que estavam recebendo apenas oxigênio. Pacientes com maior duração dos sintomas – e que tinham maior probabilidade de estar recebendo a ventilação mecânica invasiva no momento da randomização – tiveram maior benefício na mortalidade em resposta ao tratamento com dexametasona. Receber dexametasona foi associado a uma redução na mortalidade em 28 dias nos pacientes com sintomas por mais de sete dias, mas não entre aqueles com um início mais recente dos sintomas (12,4 pelo teste do qui-quadrado para tendência).

Nos desfechos secundários, os pacientes do grupo dexametasona tiveram menor duração da hospitalização que aqueles no grupo de tratamento padrão (mediana de 12 dias *versus* 13 dias, respectivamente) e maior probabilidade de receber alta do hospital vivos em 28 dias (*rate ratio* 1,10; IC95% 1,03 - 1,17). O maior efeito em relação à alta em 28 dias foi observado entre os pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva na randomização (11,7 pelo teste do qui-quadrado para tendência). Dentre os pacientes que não estavam recebendo ventilação mecânica invasiva na randomização, o risco de progressão para ventilação mecânica invasiva foi menor no grupo dexametasona do que no grupo recebendo apenas tratamento padrão (*rate ratio* 0,79; IC 95% 0,64 a 0,97). Entre aqueles que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva na randomização, a interrupção bem-sucedida da ventilação mecânica invasiva foi mais provável no grupo de dexametasona do que no grupo de tratamento usual (*rate ratio* 1,47; IC 95% 1,20 a 1,78). Foram observadas quatro notificações de evento adverso grave, considerado relacionado à dexametasona pelos pesquisadores: duas de hiperglicemia, um de hemorragia gastrointestinal e um de psicose.

Jamaati et al. (2021)[25]

O estudo conduzido por Jamaati e colaboradores (2021) teve como objetivo avaliar a eficácia da administração da dexametasona no tratamento de pacientes com COVID-19 que desenvolveram síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) leve a moderada. Consistiu em um ensaio clínico randomizado e controlado, em março de 2020 no hospital Dr. Masih Daneshvari, na cidade de Teerã, no Irã. Foram incluídos pacientes com mais de 18 anos, infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR-RT, com relação da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e a fração inspirada de oxigênio (PaO2/FiO2) entre 100 e 300 mmHg, com infiltração pulmonar bilateral e que tivessem fornecido consentimento para participar por escrito. Foram excluídos pacientes com doenças renais ou hepáticas crônicas, ou apresentando hiperglicemia, ou mulheres grávidas ou lactantes.

Os pacientes incluídos foram alocados para receber **dexametasona intravenosa a uma dose de 20 mg/dia do dia 1 ao 5, seguido por 10 mg/dia do dia 6 ao 10** ou para não receber dexametasona, fazendo parte do grupo controle. Os pacientes em ambos os grupos receberam suporte de oxigênio (CPAP com pressão de 5-

10 cmH2O e FiO2 igual a 60 para atingir SPO2 ≥ 90%, sendo a duração diferente e de acordo com o estado clínico dos pacientes), suporte de fluidos, além de Lopinavir e Ritonavir (200/50 mg) duas vezes ao dia. Os desfechos primários avaliados foram a necessidade de ventilação mecânica invasiva e a taxa de mortes. Como desfechos secundários foram avaliados a duração da melhora clínica – definida como alta ou desmame do oxigênio; duração da estadia no hospital; além de alterações radiológicas na tomografia computadorizada (TC). Os dados foram extraídos dos registros dos pacientes, com acompanhamento de 28 dias.

Em cada grupo, 25 pacientes completaram o estudo. A idade mediana dos pacientes no grupo dexametasona foi de 62 anos (IQR 52 – 71) e no controle 62 anos (IQR 54 – 58) (p= 0,846) e 18 (72%) pacientes do sexo masculino em cada grupo. Vinte e três (92%) dos pacientes no grupo dexametasona e 17 (68%) no grupo controle tinham alguma comorbidade (p= 0,074), sendo o diabetes a mais prevalente nos dois grupos (64% e 44%, respectivamente). A dispneia foi o sintoma mais comum no momento da admissão hospitalar nos dois grupos (76% no grupo dexametasona e 80% no grupo controle). O tempo médio desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar foi de oito dias. Vinte e três (92%) pacientes do grupo dexametasona e 24 (96%) no grupo controle precisaram de ventilação não invasiva (p= 0,5). Dentre eles, 13 (52%) pacientes do grupo dexametasona e 11 (44%) do grupo controle precisaram de ventilação mecânica invasiva (p= 0,389). Ao final do estudo, 16 (64%) pacientes no grupo dexametasona e 15 (60%) no grupo controle foram a óbito (p= 0,5); os pacientes que sobreviveram receberam alta do hospital durante o período do estudo, sendo a mediana da duração da estadia de 11 dias (IQR 6 – 16) no grupo recebendo dexametasona e seis (IQR 4 – 9) no grupo controle (p= 0,036). A duração mediana da internação na UTI foi de sete dias (IQR 4 – 11) no grupo dexametasona e três dias (IQR 2 – 5) no grupo controle (p< 0,001). Foram observadas melhorias nas imagens de TC do pulmão em 40% dos pacientes do grupo dexametasona e em 12% dos pacientes do grupo controle. De acordo com os autores, o teste de Log-rank mostrou que não houve diferença estatística significativa no tempo de morte dos pacientes dos grupos dexametasona e controle (p= 0,425).

Tomazini et al. (2020)[26]

Tomazini e colaboradores conduziram um ensaio clínico multicêntrico randomizado aberto, em 41 Unidades de Terapia Intensiva (UTI) no Brasil, com o intuito de avaliar se o uso da dexametasona intravenosa aumenta o número de dias vivos e livres de ventilação mecânica em pacientes com SRAG moderada a grave devido à COVID-19 durante os primeiros 28 dias. Foram incluídos pacientes com pelo menos 18 anos de idade, diagnóstico confirmado ou suspeita de COVID-19 e que estivessem recebendo ventilação mecânica dentro de 48 horas após atenderem aos critérios de SRAG moderada a grave com pressão parcial de oxigênio no sangue arterial para proporção da fração inspirada de oxigênio (PaO_2: FIO_2) de 200 ou menos. Foram excluídos pacientes grávidas ou amamentando, com histórico de alergia à dexametasona, em uso de corticosteroides nos últimos 15 dias ou durante a atual internação hospitalar por mais de um dia, pacientes com indicação de uso de corticosteróide para outras condições clínicas, em uso de medicamentos imunossupressores, quimioterapia

citotóxica nos últimos 21 dias, neutropenia devido a neoplasias hematológicas ou sólidas com invasão da medula óssea, recusa de consentimento ou risco de morte nas próximas 24 horas.

Os pacientes elegíveis foram randomizados e alocados em uma proporção de 1:1 para receber **20 mg de dexametasona por via intravenosa uma vez ao dia, por 5 dias, seguido por 10 mg por via intravenosa, uma vez ao dia, por cinco dias adicionais ou até a alta da UTI** associado a um tratamento padrão. Os pacientes do grupo controle receberam apenas o tratamento padrão. Como desfecho primário foi avaliado o número de dias livres de ventilação durante os primeiros 28 dias, definidos como o número de dias vivos e sem necessidade de ventilação mecânica por pelo menos 48 horas consecutivas. Os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas em 28 dias, estado clínico dos pacientes no 15º dia usando uma escala ordinal de 6 pontos (variando de 1, não hospitalizado a 6, óbito), dias livres de UTI durante os primeiros 28 dias, duração da ventilação mecânica durante os 28 dias e pontuações de avaliação de falha de órgão sequencial (SOFA) em 48 horas, 72 horas e sete dias.

Foram incluídos 299 pacientes, sendo 151 do grupo tratamento e 148 do grupo controle. A idade média dos pacientes do estudo foi de 61 anos (DP ± 14) e 37% dos pacientes eram do sexo feminino. Os pacientes do grupo tratamento tiveram uma média de 6,6 dias sem ventilação (IC 95% 5,0 - 8,2) durante os primeiros 28 dias *vs* 4,0 dias sem ventilação (IC 95% 2,9 - 5,4) no grupo controle (diferença, 2,26; IC 95% 0,2 - 4,38; p= 0,04). Em sete dias, os pacientes do grupo tratamento tiveram uma pontuação média no SOFA de 6,1 (IC 95% 5,5 - 6,7) *vs* 7,5 (IC 95%, 6,9 - 8,1) no grupo controle (diferença -1,16; IC 95% -1,94 a -0,38; p= 0,004). Não houve diferença significativa nos desfechos secundários de mortalidade por todas as causas em 28 dias (56,3% no grupo tratamento *vs* 61,5% no grupo controle; HR= 0,97; IC 95% 0,72 - 1,31; p= 0,85), dias fora da UTI durante os primeiros 28 dias (média 2,1; IC 95% 1,0 - 4,5 dias no grupo tratamento *vs* média, 2,0; IC 95% 0,8 - 4,2 dias no grupo controle; diferença 0,28; IC 95% −0,49 a 1,02; p= 0,50), duração da ventilação mecânica em 28 dias (12,5 dias; IC 95% 11,2 - 13,8 no grupo tratamento *vs* 13,9 dias , IC 95% 12,7 - 15,1 dias no grupo controle; diferença -1,54; IC 95% -3,24 a -0,12; p= 0,11) ou a escala ordinal de 6 pontos em 15 dias (mediana 5; IQR, 3 - 6 no grupo tratamento *vs* mediana 5; IQR 5 - 6 no grupo controle; Odds Ratio [OR] 0,66; IC 95% 0,39 - 1,13; p= 0,07). Ambos os grupos tiveram comparável necessidade de usar insulina para hiperglicemia: 47 (31,1%) pacientes no grupo dexametasona *versus* 42 (28,4%) no grupo de tratamento padrão. O número de novos diagnósticos de infecção até o dia 28 foi de 33 (21,9%) *versus* 43 (29,1%) (diferença absoluta 7,2; IC 95% −3,3 a 17,7). Doze pacientes (7,9%) no grupo de dexametasona apresentaram bacteremia *versus* 14 (9,5%) no grupo de tratamento padrão (diferença absoluta 1,5; IC 95% −5,5 a 8,6). Cinco pacientes (3,3%) recebendo dexametasona tiveram eventos adversos graves *versus* 9 pacientes (6,1%) no grupo controle (diferença absoluta 2,8; IC 95% −2,7 a 8,2).

A amostra calculada não foi alcançada devido ao ensaio ter sido interrompido antes do previsto, após publicação dos resultados preliminares do estudo RECOVERY. O comitê do estudo considerou que não seria ético dar continuidade ao ensaio.

Estudos observacionais

Hoertel et al. (2021)[27]

O estudo multicêntrico, observacional e retrospectivo foi realizado com pacientes com COVID-19 admitidos em 36 grandes hospitais universitários de Paris (*Assistance Publique–Hôpitaux de Paris* – AP-HP). Foram incluídos adultos com 18 anos ou mais, admitidos em algum desses centros hospitalares desde o início da pandemia na França (24 de janeiro a 20 de maio de 2020). Todos os pacientes tiveram confirmação da COVID-19 por meio de PCR-RT em amostras de esfregaço nasofaríngeo ou orofaríngeo. Foram usados dados do repositório de dados de saúde do AP-HP ("*Entrepôt de Données de Santé*"), que contém dados de todos os pacientes admitidos para COVID-19 nesses hospitais.

O desfecho avaliado foi o tempo da admissão no estudo até a morte. Pacientes que não tiveram o evento foram censurados em 20 de maio de 2020. **O uso da dexametasona foi definido como recebendo esse medicamento via oral ou intravenosa a qualquer momento durante o acompanhamento, desde a admissão até o final da hospitalização ou morte.** A dose cumulativa de dexametasona recebida foi calculada e considerada como uma variável categórica com as categorias: a) 60 a 150 mg com base na prática de prescrição usual para SDRA nos hospitais AP-HP – correspondendo a 10 mg/d durante seis dias a 20 mg/d durante cinco dias, seguido por 10 mg/d durante cinco dias); b) outras doses cumulativas (por exemplo, > 150 mg ou < 60 mg; e c) dados faltantes.

Dos 16.170 pacientes com teste PCR-RT positivo para COVID-19 durante o período do estudo, 3.953 (24,4%) foram excluídos pela ausência de dados ou pela idade (<18 anos de idade). Dos 12.217 adultos restantes, 178 (1,46%) receberam dexametasona. Desses, sete foram excluídos devido à via de administração ser diferente daquela de interesse. Dos 171 pacientes que receberam dexametasona, 63 (36,8%) precisaram de suporte respiratório (como ventilação mecânica ou oxigênio). Dentre os 12.039 que não receberam dexametasona no hospital, 1.129 (9,4%) precisaram de suporte respiratório. A dose cumulativa média administrada foi 107,8 mg (DP 63,5; mediana 100 mg, variação 10 a 320 mg) naqueles que precisaram de suporte respiratório e 101,8 mg (DP 89,9; mediana 90 mg, variação 10 a 600 mg) naqueles que não precisaram. A dexametasona foi administrada por via oral em 97,1% dos pacientes. O uso da dexametasona diferiu de maneira significativa em marcadores clínicos e biológicos de gravidade na admissão entre os pacientes que necessitaram de suporte respiratório e em sexo, idade e obesidade entre aqueles que não fizeram o uso.

Dentre os pacientes que precisaram de suporte respiratório, o desfecho de morte ocorreu em 10/63 (15,9%) pacientes que receberam dexametasona e em 298/1.129 (26,4%) dos que não receberam. Nesse grupo de pacientes, os autores relataram ter encontrado associação significativa entre o uso da dexametasona e a redução da mortalidade nas duas análises realizadas; tanto na bruta não ajustada (HR 0,40; IC 95% 0,18 a 0,87; p= 0,021), quando na análise de regressão multivariável de Cox primária (HR 0,46; IC 95% 0,22 a 0,96; p= 0,039). Na análise de sensibilidade, o modelo de regressão de Cox univariado na amostra analítica combinada, de acordo com os autores, produziu a mesma tendência, todavia, não apresentou significância estatística (HR 0,31; IC 95% 0,08 a 1,14; p= 0,077). Dentre os pacientes que não precisaram de suporte respiratório, o evento de morte ocorreu em 14/108 (13%) pacientes que receberam dexametasona e em 131/10.086 (12,1%) que não receberam. Nesse grupo não foi observada associação entre o uso da dexametasona e o desfecho de interesse em nenhuma das análises realizadas (análise bruta não ajustada: HR 0,73; IC 95% 0,42 a 1,26; p= 0,253 e análise de regressão multivariável de Cox primária: HR 0,59; IC 95% 0,30 a 1,16; p= 0,126). Isso se repetiu na análise de sensibilidade (HR 1,06; IC 95% 0,45 a 2,49; p= 0,894).

Ao examinar a associação entre a dose cumulativa de dexametasona recebida, os autores relataram ter descoberto que a administração de uma dose cumulativa entre 60 e 150 mg entre os pacientes que precisaram de suporte respiratório foi significativamente associada à redução da mortalidade tanto na análise bruta não ajustada (HR 0,28; IC 95% 0,08 a 0,87; p= 0,028), na análise de regressão multivariável de Cox (HR 0,24; IC 95% 0,07 a 0,87; p= 0,03) e no modelo de regressão de Cox univariado na amostra analítica combinada usando uma proporção de 1:10 (HR 0,32; IC 95% 0,07 a 0,95; p= 0,048). Não foi encontrada esta associação para outras doses. Dentre os pacientes que não precisaram de suporte respiratório, não foi observada associação significativa entre a dose cumulativa de dexametasona e o desfecho de interesse na análise bruta não ajustada (HR 0,37; IC 95%, 0,12 a 1,16; p= 0,089) e na análise multivariável ajustada (HR 0,47; IC 95%, 0,15 a 2,42; p= 0,178). No entanto, a administração de uma dose cumulativa entre 60 e 150 mg foi significativamente associada ao desfecho no modelo de regressão de Cox univariado na amostra analítica combinada (HR 0,32; IC de 95%, 0,15 a 0,99; p= 0,049).

Por fim, a associação entre o uso de dexametasona e o desfecho não diferiu significativamente entre os subgrupos de características basais em ambos os grupos com e sem suporte respiratório, exceto para pacientes com obesidade que não necessitaram de suporte respiratório, para os quais o uso de dexametasona foi significativamente associado ao aumento da mortalidade em comparação com pacientes obesos sem dexametasona (HR 3,90; IC de 95%, 1,13 a 13,44; p= 0,031). No entanto, nenhum dos 16 pacientes com obesidade que receberam uma dose cumulativa de 60-150 mg de dexametasona morreu.

Qualidade das Evidências

A qualidade das evidências incluídas foi avaliada por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos e pela escala de avaliação da qualidade de NewCastle-Ottawa para estudos observacionais. Os ECR incluídos apresentaram baixo risco de viés. Apesar dos estudos não serem cegos, os principais desfechos avaliados - mortalidade, internação, necessidade de suporte de oxigênio - não são prováveis de sofrer interferência da falta de cegamento. O estudo observacional conduzido por Hoertel et al. (2021) apresentou qualidade metodológica alta.

5. Recomendações e protocolos

A Sociedade Brasileira de Infectologia recomendou, baseada em resultados preliminares não publicados do estudo RECOVERY, o uso da dexametasona via oral ou intravenosa (6 mg, uma vez ao dia por dez dias) em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica ou que necessitem de oxigênio fora da UTI. Concomitantemente, ressaltou que corticosteroides não devem ser utilizados para as formas leves ou moderadas de COVID-19 devido à falta de evidências do benefício, que em pacientes com broncoespasmo, desencadeado por qualquer virose respiratória, incluindo o COVID-19, o uso do corticosteróide, caso necessário, deve ser avaliado individualmente pelo médico responsável. Ademais, a Sociedade Brasileira de Infectologia não recomendou a automedicação e o uso profilático de corticosteróides para COVID-19 devido aos seus efeitos colaterais.[28]

A Organização Mundial da Saúde recomendou o uso de corticosteroides sistêmicos (6 mg de dexametasona por via oral ou intravenosa diariamente ou 50 mg de hidrocortisona por via intravenosa a cada 8 horas) por sete ou dez dias, para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave e criticamente doentes. Ademais, não recomenda o uso de corticosteróides no tratamento de pacientes com COVID-19 não grave.[29] Da mesma maneira o *National Health Service*, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Scottish Government*, a partir das recomendações da OMS, passaram a recomendar o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 grave e crítica, mas não em pacientes com COVID-19 não grave.[30–32] Para mais, até a elaboração desse documento, o NICE está revisando evidências de uso de corticosteróides em pacientes com COVID-19 para incluir recomendações em uma versão futura de uma diretriz.[33] O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* recomenda o uso da dexametasona 6 mg IV por dia por 10 dias (ou até o oxigênio ou alta, se antes) ou uma dose equivalente de corticosteróide em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 e que requerem oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. Não foram encontradas recomendações do *Pharmaceutical Benefits Scheme* acerca do uso da dexametasona em pacientes com COVID-19.[34]

6. Considerações Finais

O SARS-Cov-2 é a terceira espécie de coronavírus com relatos de transmissão originária em animais, causando a doença em humanos. Assim como SARS e MERS, a COVID-19 desencadeia um estado hiperinflamatório, podendo levar à pneumonia e SRAG. Pelas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias dos corticosteróides, que reduzem o processo inflamatório associado à produção exacerbada de citocinas, eles foram prescritos para tratar pacientes com SARS e MERS previamente. Para a COVID-19, estudos demonstraram benefício no tratamento de pacientes graves na redução da mortalidade, na dose recomendada pela OMS (6 mg de dexametasona por dia).[24,27] Uma maior diferença na mortalidade ainda foi observada nos pacientes recebendo suporte ventilatório,[24,27] principalmente naqueles recebendo ventilação mecânica invasiva.[24] Embora os ECR conduzidos por Jamaati et al (2021) e Tomazini et al (2020) também avaliem pacientes hospitalizados, estes não encontraram diferença entre o grupo usando dexametasona e o controle.[25,26] Ambos os estudos empregaram doses maiores que a recomendada, o que ficou evidenciado pelo estudo de Hoertel et al. (2021), que avaliou todas as doses cumulativas usadas pelos pacientes em uma grande coorte, sugerindo que a dose cumulativa de 60 a 150 mg em pacientes que precisaram de suporte respiratório estava associada à redução da mortalidade.[27] Além disso, o estudo de Jamaati et al (2020) incluiu pacientes com SRAG leve, grupo no qual os estudos não observaram diferenças significativas entre aqueles usando dexametasona e o controle.[25]

Quanto à estadia no hospital, o estudo RECOVERY encontrou uma maior probabilidade dos pacientes do grupo dexametasona em receber alta em 28 dias, assim como menor duração da internação.[24] Ao passo que no estudo de Jamaati et al (2021), os pacientes do grupo controle tiveram menor tempo em relação àqueles usando dexametasona.[25] Todavia, a diferença nas doses administradas nos dois estudos, no tratamento padrão recebido, além de outros fatores podem ter tido influência em tal resultado.

Por fim, com base nas evidências e nas recomendações internacionais recuperadas apontam para o benefício do uso da dexametasona, nas doses adequadas, para pacientes com COVID-19 em situação grave/crítica, não sendo recomendada para o tratamento de pacientes não graves.

7. Conclusão

Estudos demonstraram benefício no tratamento de pacientes graves na redução da mortalidade, na dose recomendada pela OMS (6 mg de dexametasona por dia). Uma maior diferença na mortalidade ainda foi observada nos pacientes recebendo suporte ventilatório, principalmente naqueles recebendo ventilação mecânica invasiva. Embora os ECR conduzidos por Jamaati et al (2021) e Tomazini et al (2020) também tenham avaliado pacientes hospitalizados, estes não encontraram diferença entre o grupo usando dexametasona e o controle. Ambos os estudos empregaram doses maiores que as recomendadas atualmente, o que ficou

evidenciado pelo estudo de Hoertel et al. (2021), o qual avaliou as doses cumulativas usadas pelos pacientes, encontrando que a dose cumulativa de 60 a 150 mg em pacientes que precisaram de suporte respiratório estava associada à redução da mortalidade. Além disso, o estudo de Jamaati et al (2020) incluiu pacientes com SRAG leve, grupo no qual os estudos não observaram diferenças significativas entre aqueles usando dexametasona e o controle.

Os resultados dos estudos e recomendações encontrados sobre o uso de dexametasona sugerem haver benefício em pacientes com COVID-19 grave, principalmente nos casos em que há necessidade de suporte respiratório, em uma dose de 6 mg por dia.

Referências Bibliográficas

1. Rothan, H. A. & Byrareddy, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* **109**, 102433 (2020).

2. National Institutes for Health (NIH). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses. (2020). Available at: https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses.

3. Lima, C. M. A. de O. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Bras.* **53**, V–VI (2020).

4. Singh, A. B. & Singh, N. Novel Coronavirus (nCoV): a Bitter Old Enemy in a New Avatar. *SN Compr. Clin. Med.* (2020). doi:10.1007/s42399-020-00373-2

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human Coronavirus Types. (2020). Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html.

6. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).

7. Johns Hopkins. MORTALITY ANALYSES. (2021). Available at: https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality.

8. Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 533–534 (2020).

9. Yuki, K., Fujiogi, M. & Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol.* **215**, 108427 (2020).

10. de Lucena, T. M. C., da Silva Santos, A. F., de Lima, B. R., de Albuquerque Borborema, M. E. & de Azevêdo Silva, J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **14**, 597–600 (2020).

11. Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. & Ng, L. F. P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* **20**, 363–374 (2020).

12. Bunim, J. J., Black, R. L., Lutwak, L., Peterson, R. E. & Whedon, G. D. Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid, in rheumatoid arthritis—a preliminary report. *Arthritis Rheum.* **1**, 313–331 (1958).

13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA-Approved Drugs. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011664

.

14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas Medicamentos: DECADRON. Available at: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2599200890158/?substancia=3528.

15. Samuel, S., Nguyen, T. & Choi, H. A. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *J. Neurocritical Care* **10**, 53–59 (2017).

16. Diederich, S. *et al.* 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Types 1 and 2: An Important Pharmacokinetic Determinant for the Activity of Synthetic Mineralo- and Glucocorticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 5695–5701 (2002).

17. Koetz, K. R., van Rossum, E. F. C., Ventz, M., Diederich, S. & Quinkler, M. Bcl I polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with increased bone resorption in patients on glucocorticoid replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **78**, 831–837 (2013).

18. Fauci, A. S. Mechanisms of the Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Effects of Glucorcorticosteroids. *J. Immunopharmacol.* **1**, 1–25 (1978).

19. Coutinho, A. E. & Chapman, K. E. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol. Cell. Endocrinol.* **335**, 2–13 (2011).

20. Rhen, T. & Cidlowski, J. A. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N. Engl. J. Med.* **353**, 1711–1723 (2005).

21. Arabi, Y. M. *et al.* Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **197**, 757–767 (2018).

22. Li, H. *et al.* Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* **34**, 1503–1511 (2020).

23. Stockman, L. J., Bellamy, R. & Garner, P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med.* **3**, e343 (2006).

24. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **384**, 693–704 (2021).

25. Jamaati, H. *et al.* No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur. J. Pharmacol.* **897**, 173947 (2021).

26. Tomazini, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With

Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *JAMA* (2020). doi:10.1001/jama.2020.17021

27. Hoertel, N. & Sánchez-rico, M. Dexamethasone use and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 : A multicentre retrospective observational study. 1–10 (2021). doi:10.1111/bcp.14784

28. Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe Da Sociedade Brasileira De Infectologia (Sbi) Sobre O Novo CoronavíRus N.10. 10 (2020).

29. World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19. 1–25 (2020).

30. Scottish Government. *Letter: COVID-19 THERAPEUTIC ALERT – CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 - IMPLEMENTATION AND MANAGEMENT OF SUPPLY*. (2020).

31. NICE. *COVID-19 rapid guideline: critical care in adults*. (2020).

32. NHS England. *Letter: COVID-19 therapy: corticosteroids including dexamethasone and hydrocortisone*. **19**, (2020).

33. NICE. COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19.

34. Health, C. & Review, T. Systemic Corticosteroids for the Management of COVID-19 : A Review of Clinical Effectiveness. 1–41 (2020).

Apêndices

Apêndice A. Estratégias de busca de evidências em base de dados realizada no dia 19/03/2021.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE via Pubmed	((((((((((((((((((("covid-19"[Text Word] OR "2019 novel coronavirus infection"[Text Word]) OR "covid19"[Text Word]) OR "coronavirus disease 2019"[Text Word]) OR "coronavirus disease 19"[Text Word]) OR "2019 ncov disease"[Text Word]) OR "2019 novel coronavirus disease"[Text Word]) OR "2019 ncov infection"[Text Word]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Text Word]) OR "wuhan coronavirus"[Text Word]) OR "wuhan seafood market pneumonia virus"[Text Word]) OR "covid19 virus"[Text Word]) OR "covid 19 virus"[Text Word]) OR "coronavirus disease 2019 virus"[Text Word]) OR "sars-cov-2"[Text Word]) OR "sars2"[Text Word]) OR "2019-ncov"[Text Word]) OR "2019 novel coronavirus"[Text Word]) OR (((((("spike"[All Fields] OR "spike s"[All Fields]) OR "spikes"[All Fields]) OR "spiking"[All Fields]) OR "spikings"[All Fields]) AND ((("glycoprotein s"[All Fields] OR "glycoproteins"[MeSH Terms]) OR "glycoproteins"[All Fields]) OR "glycoprotein"[All Fields])) AND "covid 19 virus"[Text Word])) OR (((((((("covid-19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019-ncov"[All Fields]) OR "sars-cov-2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication]))) AND "virus spike glycoprotein"[Text Word])) OR "2019 ncov spike glycoprotein"[Text Word]) AND ((((((((((((("dexamethasone"[MeSH Terms] OR "dexamethasone"[Text Word]) OR "Decaject"[Text Word]) OR "decaject l a"[Text Word]) OR "decaject l a"[Text Word]) OR "decameth"[Text Word]) OR "decaspray"[Text Word]) OR "dexasone"[Text Word]) OR "dexpak"[Text Word]) OR "hexadecadrol"[Text Word]) OR "hexadrol"[Text Word]) OR "maxidex"[Text Word]) OR "methylfluorprednisolone"[Text Word]) OR "millicorten"[Text Word]) OR "oradexon"[Text Word])	406
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees #2 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' #3 COVID-19 #4 '2019 ncov infection' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019' #5 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees #6 {OR #1-#4} #7 #6 AND #5	26

Embase	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid 19' OR 'covid 2019' OR 'covid19' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infection 2019') AND ('dexamethasone'/exp OR '16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone' OR '9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione' OR '9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone' OR 'adrecort' OR 'adrenocot' OR 'aeroseb dex' OR 'aeroseb-dex' OR 'aflucoson' OR 'aflucosone' OR 'alfalyl' OR 'anaflogistico' OR 'anaflogistico novobios' OR 'arcodexan' OR 'arcodexane' OR 'artrosone' OR 'azium' OR 'bidexol' OR 'calonat' OR 'cebedex' OR 'cetadexon' OR 'colofoam' OR 'corsona' OR 'cortastat' OR 'cortastat 10' OR 'cortastat la' OR 'cortidex' OR 'cortidexason' OR 'cortidrona' OR 'cortidrone' OR 'cortisumman' OR 'dacortina fuerte' OR 'dacortine fuerte' OR 'dalalone' OR 'dalalone d.p.' OR 'dalalone l.a.' OR 'danasone' OR 'de-sone la' OR 'decacortin' OR 'decadeltosona' OR 'decadeltosone' OR 'decaderm' OR 'decadion' OR 'decadran' OR 'decadron' OR 'decadron 5-12 pak' OR 'decadron la' OR 'decadronal' OR 'decadrone' OR 'decaesadril' OR 'decaject' OR 'decamethasone' OR 'decasone' OR 'decaspray' OR 'decasterolone' OR 'decdan' OR 'decilone' OR 'decilone forte' OR 'decofluor' OR 'dectancyl' OR 'dekacort' OR 'delladec' OR 'deltafluoren' OR 'deltafluorene' OR 'dergramin' OR 'deronil' OR 'desacort' OR 'desacortone' OR 'desadrene' OR 'desalark' OR 'desameton' OR 'desametone' OR 'desigdron' OR 'dexa cortisyl' OR 'dexa dabrosan' OR 'dexa korti' OR 'dexa scherosan' OR 'dexa scherozon' OR 'dexa scherozone' OR 'dexa-p' OR 'dexacen 4' OR 'dexacen-4' OR 'dexachel' OR 'dexacort' OR 'dexacortal' OR 'dexacorten' OR 'dexacortin' OR 'dexacortisyl' OR 'dexadabroson' OR 'dexadecadrol' OR 'dexadrol' OR 'dexagel' OR 'dexagen' OR 'dexahelvacort' OR 'dexakorti' OR 'dexalien' OR 'dexalocal' OR 'dexame' OR 'dexamecortin' OR 'dexameson' OR 'dexamesone' OR 'dexametason' OR 'dexametasone' OR 'dexameth' OR 'dexamethason' OR 'dexamethasone' OR 'dexamethasone alcohol' OR 'dexamethasone intensol' OR 'dexamethazon' OR 'dexamethazone' OR 'dexamethonium' OR 'dexamonozon' OR 'dexan' OR 'dexane' OR 'dexano' OR 'dexapot' OR 'dexascheroson' OR 'dexascherozon' OR 'dexascherozone' OR 'dexason' OR 'dexasone' OR 'dexasone la' OR 'dexasone s' OR 'dexinoral' OR 'dexionil' OR 'dexmethsone' OR 'dexona' OR 'dexone' OR 'dexone 0.5' OR 'dexone 0.75' OR 'dexone 1.5' OR 'dexone 4' OR 'dexpak taperpak' OR 'dextelan' OR 'dextenza' OR 'dextrasone' OR 'dexycu' OR 'dezone' OR 'dibasona' OR 'doxamethasone' OR 'esacortene' OR 'ex s1' OR 'exadion' OR 'exadione' OR 'firmalone' OR 'fluormethyl prednisolone' OR 'fluormethylprednisolon' OR 'fluormethylprednisolone' OR 'fluormone' OR 'fluorocort' OR 'fluorodelta' OR 'fluoromethylprednisolone' OR 'fortecortin' OR 'gammacorten' OR 'gammacortene' OR 'grosodexon' OR 'grosodexone' OR 'hemady' OR 'hexadecadiol' OR 'hexadecadrol' OR 'hexadiol' OR 'hexadrol' OR 'isnacort' OR 'isopto dex' OR 'isopto maxidex' OR 'isopto-dex' OR 'isopto-maxidex' OR 'isoptodex' OR 'isoptomaxidex' OR 'lokalison f' OR 'loverine' OR 'luxazone' OR 'marvidione' OR 'maxidex' OR 'mediamethasone' OR 'megacortin' OR 'mephameson' OR 'mephamesone' OR 'metasolon' OR 'metasolone' OR 'methazon ion' OR 'methazone ion' OR 'methazonion' OR 'methazonione' OR 'metisone lafi' OR 'mexasone' OR 'millicorten' OR 'millicortenol' OR 'mk 125' OR 'mk125' OR 'mymethasone' OR 'neoforderx' OR 'neofordex' OR 'nisomethasona' OR 'novocort' OR 'nsc 34521' OR 'nsc34521' OR 'oftan-dexa' OR 'opticorten' OR 'opticortinol' OR 'oradexan' OR 'oradexon' OR 'oradexone' OR 'orgadrone' OR 'ozurdex' OR 'pidexon' OR 'policort' OR 'posurdex' OR 'predni f tablinen' OR 'predni-f' OR 'prednisolone f' OR 'prodexona' OR 'prodexone' OR 'sanamethasone' OR 'santenson' OR 'santeson' OR 'sawasone' OR 'solurex' OR 'solurex la' OR 'spoloven' OR 'sterasone' OR 'thilodexine' OR 'triamcimetil' OR 'vexamet' OR 'visumetazone' OR 'visumethazone')	1.103
BioRxiv/ MedRxiv	covid-19 AND dexamethasone	477